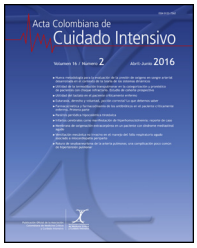
Acta Colombiana de Cuidado Intensivo 21 (2021) 66–76

Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Acta Colombiana de Cuidado Intensivo

www.elsevier.es/acci



REVISIÓN

Dengue: actualidades y estándares en el manejo clínico. Revisión de tema

Norton Pérez-Gutiérrez[a,b,c,d,*] **y Paula Andrea Amador-León**[a,b]

[a] *Grupo de Investigación de Villavicencio (GRIVI), Villavicencio, Colombia*
[b] *Universidad Cooperativa de Colombia, campus Villavicencio, Villavicencio, Colombia*
[c] *Hospital Departamental de Villavicencio, Villavicencio, Colombia*
[d] *Clínica Primavera, Villavicencio, Colombia*

Recibido el 11 de noviembre de 2019; aceptado el 4 de abril de 2020
Disponible en Internet el 20 de junio de 2020

PALABRAS CLAVE
Dengue;
Dengue grave;
Virus del dengue;
Colombia

Resumen
Introducción: El dengue es una infección viral en epidemia en Colombia. El objetivo fue identificar las novedades y estándares en el manejo actual de los pacientes con dengue grave.
Diseño: Se realizó una revisión del tema mediante una búsqueda bibliográfica en bases de datos empleando los términos MeSH *Severe Dengue/therapy*. Se emplearon filtros para seleccionar los artículos de los últimos 5 años en idioma inglés, español y portugués.
Resultados: La búsqueda arrojó 266 artículos de PubMed y 86 de Scielo. Se seleccionaron los artículos de mayor interés para el tema.
Conclusiones: El dengue es un problema de salud pública y de interés mayor en Colombia. Las medidas de prevención y el manejo acertado inicial son clave a fin de evitar la morbilidad. El manejo de los casos graves requiere vigilancia e intervención frecuente en la unidad de cuidados intensivos a fin de restaurar la fuga plasmática y el volumen efectivo. Se discute el manejo en una población especial y algunas intervenciones controversiales, como la terapia hiper-inmune y el uso de antipiréticos.
© 2020 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS
Dengue;
Severe dengue;
Dengue virus;
Colombia

Dengue: news and standards in clinical approach

Abstract
Introduction: Dengue is a viral disease, epidemic in Colombia. The aim of this article is to search and identify updates and standards for the current treatment of patients with severe dengue.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: norton.perez@hotmail.com (N. Pérez-Gutiérrez).

https://doi.org/10.1016/j.acci.2020.04.007
0122-7262/© 2020 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Descargado para Anonymous User (n/a) en Pontifical Xavierian University de ClinicalKey.es por Elsevier en mayo 29, 2021. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2021. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

SHOUT
SHARE
IT

Design: A review of the subject was carried out using a literature search for articles in databases, using MeSH terms like ''Severe Dengue/Therapy''. Filters were used to select publications from the last 5 years in English, Spanish, and Portuguese language
Results: A total of 266 articles from PubMed plus 86 from Scielo were found. Publications of major interest were selected.
Conclusions: Dengue is a public health problem, and great interest in Colombia. Prevention measures and proper initial therapy are essential to avoid morbidity. Severe cases require frequent monitoring and intervention in the intensive care unit to restore plasma leakage and effective volume. Treatment in a special population and some controversial interventions, such as hyper-immune therapy and the use of antipyretics, are discussed.
© 2020 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado lntensivo. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El dengue es un problema de salud pública mundial y en la región de la Orinoquia colombiana, así como un reto en la atención de los servicios de urgencias. En el año 2015 se presentaron 2,35 millones de casos en el continente americano y, entre ellos, el 0,4% fueron casos graves con una letalidad del 11,6%[1]. El advenimiento de un nuevo pico epidemiológico en el año 2019 genera preocupación en las instituciones de salud.

El número de casos de dengue en el año 2013 en Colombia fue de 122.411 y 0,025% fueron graves, mayormente entre los 5-9 años de edad[2]. El departamento del Meta fue el cuarto con mayor número de casos en el país en el año 2013 (9.097 casos [7,4%]; 49 de estos, graves [1,57%])[2]. En el año 2010 se presentaron 5.946 casos (4%), 432 de ellos graves[3]. De tal manera que es un problema de interés en la región.

El diagnóstico es clínico, pero se puede subestimar su dimensión al catalogarlo simplemente como una virosis o como un diagnóstico mal definido (fiebre - R509 de la Clasificación Internacional de Enfermedades versión 10), ya que la mayoría de los casos no cumplen con los criterios clínicos (solo 28,8%)[4], lo que suele suceder frecuentemente en los servicios de urgencias[5], sin generar el reporte epidemiológico respectivo.

Si bien la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Ministerio de Salud de Colombia han establecido estrategias de manejo según la gravedad[6,7], cuando se revisan los casos de mortalidad se encuentran variaciones y omisiones en el enfoque clínico. El diagnóstico diferencial, especialmente en los casos graves, requiere un conocimiento a profundidad de las alternativas disponibles, al igual que el tratamiento requiere un enfoque experto, especialmente en las instituciones donde se suelen presentar estos casos, desde la atención básica hasta aquellas de alta complejidad. No obstante, en áreas con poca afección por la enfermedad existe un gran desconocimiento del manejo[8].

A pesar de la abundancia de artículos sobre el tema, no hay suficiente claridad en la literatura médica sobre la orientación en situaciones de gravedad que faciliten el quehacer ante los casos complejos y favorecer la disminución de la mortalidad.

Pregunta: ¿Cuáles son las estrategias actuales en el enfoque diagnóstico y terapéutico de los pacientes con dengue grave?

El objetivo de esta revisión fue identificar novedades y estándares actuales en el enfoque diagnóstico y terapéutico de los pacientes con dengue grave.

Metodología

Se diseñó una revisión narrativa del tema a fin de dilucidar la tendencia actual en el abordaje de la enfermedad.

Para ello, se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Medline y Scielo en julio de 2019. El término MeSH empleado para realizar la búsqueda fue *Severe Dengue/therapy*. Adicionalmente, se emplearon los filtros para el idioma inglés y español, artículos en seres humanos, con resumen y publicados en los últimos 5 años.

De la misma manera, se realizó búsqueda de artículos en la base de datos Scielo en la misma fecha y empleando el mismo término en los años 2015-2019. Los filtros incluyeron los artículos en idioma inglés, español y portugués.

Resultados

La búsqueda en PubMed arrojó 266 artículos inicialmente. Al emplear los filtros en la búsqueda quedaron 54 artículos. Se omitieron artículos relacionados con Zika y aquellos que se centran en la vacuna. Finalmente, se logró identificar 34 artículos enfocados en el tema de interés.

La búsqueda en Scielo arrojó 86 artículos adicionales al emplear los mismos filtros a los últimos 5 años. Se excluyeron igualmente aquellos relacionados con otros temas diferentes al de interés y se seleccionaron 44 de estos artículos para la revisión.

Discusión

El síndrome febril agudo es una causa frecuente de consulta en los servicios de urgencias. El dengue también es una causa frecuente de consulta en los servicios de urgencias,

Descargado para Anonymous User (n/a) en Pontifical Xavierian University de ClinicalKey.es por Elsevier en mayo 29, 2021. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2021. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

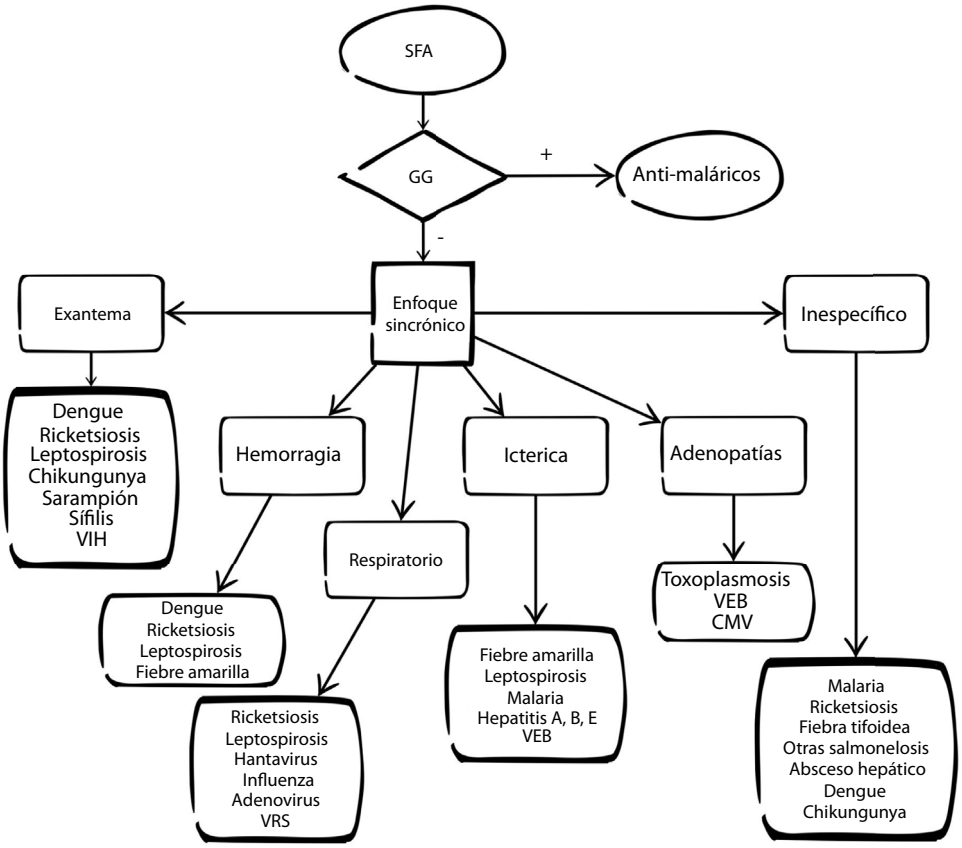


Figura 1 Valoración de etiologías infecciosas posibles en el síndrome febril agudo.
Fuente: Original del autor, adaptado de la referencia 9. VIH = virus de inmunodeficiencia humana. VEB = virus de Ebstein Barr; CMV = citomegalovirus.

si bien muchos casos no son lo suficientemente graves para motivar que los pacientes acudan al médico. La investigación de la causa de un síndrome febril puede ofrecer dificultades en los casos no palúdicos[9]. Aunque no siempre los casos febriles se tratan de dengue[10], la variedad de etiologías infecto-contagiosas a considerar y la falta de estudios diagnósticos para la mayoría de ellos ofrece un reto al clínico que aborda el problema (fig. 1). En una serie evaluada en hospitales del departamento del Quindío, el 43% de los casos febriles estudiados correspondían a dengue[11].

El dengue es una infección viral transmitida por un mosquito que actúa como vector[12]. Este mosquito tiene una presencia amplia en la región de la Orinoquia colombiana[13], incluso se ha reportado la presencia de este en alturas inusuales y algunos de ellos con infestación por el virus[14].

Tradicionalmente han sido considerados cuatro tipos de virus (arbovirus), aunque hoy en día se considera que existen cinco[15]. Para la semana 38 de 2018 la incidencia era de 96 casos por 100.000 habitantes y 111 muertes. Los cambios climáticos han tenido un papel preponderante en Colombia y se pronostica un incremento de los casos hasta el 2022, mediante un modelo matemático con base en el comportamiento de la enfermedad entre 2009 y 2017 (fig. 2). De esta manera, el 88% de los casos de dengue se han concentrado en Brasil, Colombia, Venezuela, Costa Rica, Honduras y México[16]. Cien países más están en situación de endemia y cerca de 3 billones de personas alrededor del mundo viven

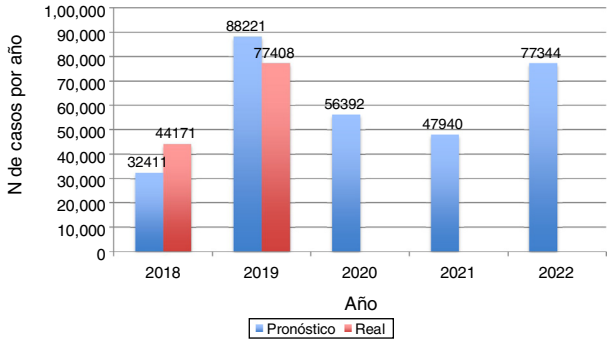


Figura 2 Pronóstico del número de casos de dengue por año en Colombia en el quinquenio 2018-2022.
Fuente: original del autor con base en los datos de las referencias 15, 19 y 26. Datos a período epidemiológico VIII de 2019.

en áreas de riesgo para contraer la enfermedad[17]. El número de casos en Colombia en el año 2010 fue de 146.354 y 3,4% de ellos fueron graves. Otros países tienen una experiencia más reciente de casos autóctonos de dengue, como es el caso de Uruguay[18].

Aun así, el número de casos en 2018 superó este pronóstico en un 36%[19]. El 1,2% de los casos en este periodo fueron graves; de ellos, 178 personas fallecieron (34%) y 13 eran del Meta (7,3%). La incidencia más alta fue en los

Descargado para Anonymous User (n/a) en Pontifical Xavierian University de ClinicalKey.es por Elsevier en mayo 29, 2021. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2021. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

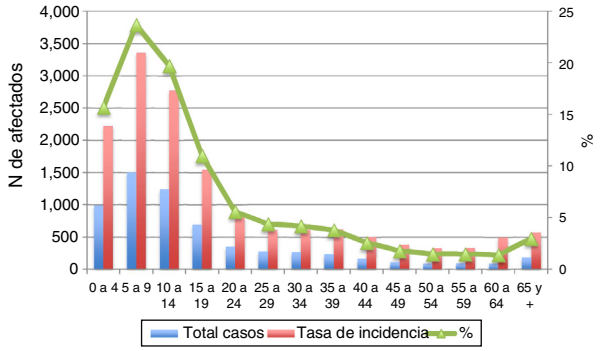


Figura 3 Número de casos de dengue, incidencia y porcentaje por grupos de edad en Villavicencio, hasta la semana 39, 2019. Fuente: Original del autor con base en los datos de la referencia 22.

departamentos del Guaviare, Meta y Putumayo (1.279; 586; 509 casos por 100.000 habitantes, respectivamente).

El departamento de Córdoba, en la región Caribe colombiana, también ha presentado una incidencia alta, de 36,5 casos por cien mil habitantes (34,3-37,5), aunque se considera que, debido al sub-registro, pudo haber estado en el 2003-2010 entre 178,5 y 521,6[20]. En este reporte dan cuenta de una tasa de casos graves de 4,7 casos por cien mil habitantes (4,3-5,0), es decir, alrededor del 10% de los casos reportados, con una mortalidad de 0,3. La mayoría de los casos (95%) fueron de presentación urbana. Asimismo, el 24,5% de los casos sospechados en un hospital de Cali tuvieron confirmación serológica y, de estos, el 25,1% tuvieron signos de alarma; otro porcentaje similar tuvo manifestaciones graves y 0,7% fallecieron[21].

Cerca del 50% de los casos de dengue en el departamento del Meta son de Villavicencio; a la semana 36 de 2019 el número de casos acumulados en esta ciudad ha sido de 6.793 (incidencia de 1.288 casos por 100.000 habitantes), de los cuales el 0,007% fueron graves, presentándose letalidad en el 23% de estos[22]. Cerca de 16% de los casos fueron en menores de 5 años y cerca de 40% en menores de 10 años (fig. 3), lo cual es preocupante al tener en cuenta que hay una mayor letalidad en las edades extremas[23,24]. Esto aunado a las prácticas de la población sobre el almacenamiento del agua para consumo humano, al igual que en otros departamentos del país, ante la escasez de un sistema de acueducto, a pesar de su riqueza hídrica[25].

Según el Instituto Nacional de Salud, al periodo epidemiológico VII de 2019 ha habido 77.408 casos de dengue, entre los cuales, el 51,7% han sido con signos de alarma y 1,1% grave. De estos, el 16,8% han sido en el departamento del Meta (1.663, 3 casos por cada 100.000 habitantes), de los cuales el 51,6% han sido con signos de alarma y 0,7% han sido graves, con una letalidad del 11,7%[26].

Al revisar la base de datos del Hospital Departamental de Villavicencio, única institución del sector público en la ciudad, se encontraron 44.193 registros de atenciones por urgencias entre enero y septiembre de 2019, de los cuales se seleccionaron 2.938 que correspondieron a diagnósticos de fiebre (R509) en el 59,8% de los casos, dengue clásico (A90X) en el 35,4% y dengue hemorrágico (A91X) en el 4,8%. El 50,1% fueron hombres y 2% inmigrantes de origen venezolano. El manejo fue ambulatorio principalmente (71,4%). La afección de los casos de dengue fue principalmente en edad temprana, con una mediana de 12 y 8 años, respectivamente, aunque se presentaron casos entre los 0 y 88 años.

El síntoma cardinal del dengue suele ser la fiebre y esta patología puede ser la que genera entre el 41 y 60% de los casos de consulta por dengue en los servicios de urgencias[27]. En algunas regiones selváticas y tropicales, como en el Chocó, Colombia, suele ser la mayor causa de consulta en los servicios de urgencias[28]. De la misma manera, la cefalea, mialgias, escalofríos, hiporexia y el dolor retro-ocular son síntomas predominantes en pacientes con dengue.

La OMS clasifica al dengue en dos estadios clínicos de gravedad[29], incluyendo aquellos con riesgo de progresar a las formas severas mediante la identificación de los signos de alarma[30] y con una secuencia que puede ir desde la fase febril, fase crítica y fase de recuperación[31]. La última clasificación propuesta desde 2009 incluye a los casos de dengue con y sin signos de alarma y al dengue grave[32]. Entre los signos de alarma se encuentran el dolor abdominal intenso y sostenido, somnolencia o irritabilidad y sangrado de mucosas. Estos pueden ser notorios hasta en el 29% como en la serie del oriente colombiano[33,34].

Los pacientes con ciertas condiciones representan un riesgo especial de gravedad[31]:

- Menores de 2 años.
- Mayores de 65 años.
- Embarazadas.
- Hipertensión.
- Obesidad.
- Diabetes y otras enfermedades crónicas.
- Incapacidad de autocuidado o falta de cuidador.
- Inaccesibilidad a los servicios de salud.

El diagnóstico clínico empleando los criterios del Ministerio de Salud (2013) tiene una sensibilidad baja (76,4%), mientras que algoritmos que emplean criterios clínicos (dos síntomas y dos signos) y paraclínicos (leucocitos $\leq$ 4.500/mm^3 y plaquetas $\leq$ 60.000/mm^3) tuvieron una sensibilidad también pobre del 76,5% (71,9-80,5%) y especificidad del 46% (37,6-54,7%)[35]. Al validarlos en la práctica clínica, el desempeño fue aún menor (12%), incluso en los casos graves (40%)[36]. Esto genera una baja capacidad de detección de la incidencia en la población, únicamente 28,8% de los verdaderos casos[4].

Las pruebas rápidas contribuyen a mejorar la precisión diagnóstica y evaluar mejor la incidencia, especialmente en casos dudosos o graves[37]. Estas permiten evaluar los casos probables de dengue en los servicios de urgencias, entre los febriles, mediante la detección de títulos de:

- Inmunoglobulina G: pacientes que han tenido dengue de algún serotipo previamente en algún momento (infección anterior). En la segunda infección pueden desarrollar aumento de los títulos en 1-2 días.
- Inmunoglobulina M: pacientes con infección aguda cuyos títulos aumentan a partir del quinto día y descienden en 2-3 meses (infección actual primaria o secundaria).

Descargado para Anonymous User (n/a) en Pontifical Xavierian University de ClinicalKey.es por Elsevier en mayo 29, 2021. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2021. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

- Antígeno NS1 (proteína no estructural): pacientes con infección aguda viral específica para dengue en los primeros 5 días (infección actual).

Con la combinación de estos resultados de pacientes febriles que consultan en los servicios de urgencias se pueden diferenciar los pacientes con dengue, grave o no, de otras patologías[38]. Entre ellas, virales como el chikungunya y otras virosis, pero también algunas que pueden presentar un reto diagnóstico, como la trombocitopenia, en poblaciones especiales como la pre-eclampsia y el síndrome de HELLP, que puede ser de confusión en algunos casos[39,40].

Las pruebas rápidas para el dengue tienen una especificad de entre 83,9-100% y son útiles para confirmar la sospecha clínica[37]. No se recomienda como prueba de rutina en todos los casos febriles, sino a fin de descartar el dengue entre otros diagnósticos diferenciales, para lo cual se requiere una prueba de alta sensibilidad; en este caso, entre las opciones de pruebas rápidas en el mercado, se han reportado rendimientos de entre 47-93%.

Esta prueba tiene utilidad para identificar los casos primarios y diferenciarlos de los secundarios (riesgo de gravedad). Esto tiene gran utilidad en zonas de alta prevalencia a fin de confirmar los casos sospechosos y diferenciarlos de otros diagnósticos diferenciales[41]. Los casos con dengue también fueron más proclives a tener recuentos menores de leucocitos y plaquetas.

En un estudio realizado en Villavicencio por el grupo de trabajo del autor se encontró que el 51% de pacientes febriles fueron casos de dengue, 7% primarios y 44% secundarios, y en los casos negativos, 31% tuvieron cicatriz serológica debido a un padecimiento de dengue anterior[38].

Además, un estudio realizado en Cali, Colombia, demostró que el resultado positivo de la prueba rápida para el dengue disminuyó el uso de anti-inflamatorios en pacientes febriles (1,2 vs. 7,9%; OR 0,06; 0,008-0,5), mientras que solo disminuyó el uso de antibióticos en los pacientes hospitalizados (3 vs.14%; OR 0,02; 0,00-0,8)[42].

En cualquier caso, la prueba ELISA de captura es el método recomendado para la confirmación epidemiológica, según las guías de la OPS y el Instituto Nacional de Salud[6], al igual que la PCR de muestras histopatológicas, pero esta última no se realiza en todos los casos.

Los casos graves suelen asociarse con extravasación plasmática, la cual se ha observado hasta en el 36,6% de los casos[43]. Los factores asociados parecen ser el dolor abdominal, la leucopenia y las melenas. La falta de herramientas clínicas para diferenciar los casos graves de los que no lo son conducen a hospitalizaciones innecesarias y uso de recursos de camas escasas en la región a un valor mayor (317 $\pm$ 105 vs. USD 947 $\pm$ 389)[44]. El uso de un algoritmo que reúne los tres síntomas principales (vómito, efusión pleural y tensión sistólica baja) tuvo un rendimiento alto (S: 81%; E: 54%; VPP: 16% VPN: 96%) para detectar los casos graves en Malasia.

De esta manera, la hemoconcentración con descenso de plaquetas se ha asociado con un aumento de 3,3 veces (2-11,3; p = 0,027) el riesgo de tener dengue grave en pacientes que presentan dengue con signos de alarma[45]. Igualmente, el vómito fue un predictor de riesgo (OR 3,2; 1,7-7,2; p = 0,007). Otros factores asociados con un desenlace fatal han sido[46]: la edad (2,46 por cada 10 años),

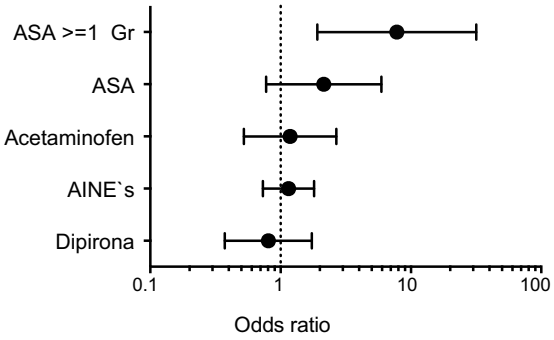


Figura 4 Riesgo de sangrado espontáneo en pacientes con dengue tratados con antipiréticos.
Fuente: Original del autor con base en los datos de la referencia 53.

dificultad respiratoria[3,16], alteración de la conciencia (OR 15,9), ictericia (OR 32,2) y taquicardia (OR 2,01 por cada 10 latidos por minuto). En el estudio de Malasia, nuevamente, los factores de riesgo de gravedad encontrados fueron vómito (OR 2,65; 1,16-6,05; p = 0,021), hipotensión (OR 9,42; 2,18-40,61; p = 0,003) y efusión pleural (OR 33,33; 10,0-111,06; p < 0,001)[44].

Los pacientes con otras enfermedades (renales, infecciosas, pulmonares y diabetes) tienen 11 veces mayor riesgo de mortalidad en dengue[47].

Por otro lado, el manejo de la fiebre en pacientes con dengue ofrece un reto en nuestro medio. Las recomendaciones nacionales incluyen evitar el uso rutinario de antipiréticos del tipo AINE (anti-inflamatorios no esteroideos) y dipirona[48]. La alternativa con el uso de acetaminofén ofrece una disyuntiva en pacientes con riesgo de disfunción hepática; aún así, no se han encontrado alteraciones mayores de los marcadores de la función hepática con su uso[49].

Por otro lado, esta recomendación de las guías nacionales, el CDC y la OMS ha sido cuestionada por algunos artículos que resaltan que tal decisión no tiene suficiente fundamento en la evidencia científica[50]. Esta suele ser una práctica frecuente en pacientes, incluso en países como Australia (22%)[51]. A pesar de las recomendaciones nacionales, también se ha encontrado el uso de AINE en pacientes con dengue en América Latina[52].

En un estudio observacional inicial realizado en Colombia[48], se encontró un aumento del riesgo de presentación hemorrágica (OR 9,2308; 1,8526-45,9939; p = 0,0057), fuga plasmática (OR 2,8125; 0,8415-9,4002; p = 0,0577) y trombocitopenia (OR 12,2667; 1,0462-143.832; p = 0,0618). No obstante, en un estudio subsiguiente realizado por el mismo grupo de investigadores, se evaluaron varias estrategias para el control de la fiebre con medicamentos[53]. Solo se encontró asociación con episodios hemorrágicos en aquellos que recibieron un gramo o más de ácido acetil salicílico (ASA) (fig. 4). Aun así, el estudio no contemplaba en su objetivo inicial la búsqueda de este efecto y no fue concluyente, por lo que se requieren estudios con un diseño adecuado y suficiente poder estadístico para establecer el efecto clínico.

De otro modo, el dengue en la población adulta mayor parece tener un comportamiento menos grave que en los

Descargado para Anonymous User (n/a) en Pontifical Xavierian University de ClinicalKey.es por Elsevier en mayo 29, 2021. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2021. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

niños, aunque no se conocen las causas de este curso diferencial[54]. Aunque existe discusión, parece ser que algunos factores étnicos (afro-colombiano) pueden ser protectores contra la infección por dengue[55].

Unidad de terapia intensiva (UTI); plan C

El plan A se aplica a pacientes con dengue sin signos de alarma y sin factores de riesgo (edad, comorbilidad, situación socioeconómica) que tiene bajo riesgo de progresar en el estado de gravedad[56]; significa un control diario ambulatorio por tres días y monitorización de la aparición de signos de alarma, especialmente en la defervescencia. El manejo consiste en la ingesta de líquidos de rehidratación y el manejo de la fiebre con acetaminofeno cada 6 horas.

En el plan B deben ser atendidos en hospitalización aquellos pacientes con comorbilidades que requieren vigilancia cercana o cuando no hay posibilidades de atención domiciliaria adecuada (lejanía) para actuar tempranamente[56]. También cuando los líquidos orales no son suficientes para rehidratar o aquellos con signos de alarma; en este último caso se requieren revaloraciones frecuentes, al menos cada hora, a fin de ajustar las necesidades de la reposición volumétrica inicial de acuerdo con la respuesta.

El plan C corresponde a los casos con fuga plasmática severa, hemorragia o falla de órganos, los cuales deberán ser manejados en la unidad de cuidados intensivos[56].

La Organización Mundial de la Salud en 2009 modificó la clasificación del dengue en dengue sin y con signos de alarma y dengue grave a fin de incluir la predicción hacia la progresión de la enfermedad[57]. En esta última fase se incluyen criterios de fuga plasmática, hemorragia grave o compromiso severo de órganos. Además, se ha encontrado un bajo valor predictivo positivo (VPP: 6-18%) para la gravedad al emplear los signos de alarma individualmente, mientras que cuando se emplean al menos cuatro de siete (vómito persistente, hepatomegalia, aumento del hematocrito, caída rápida de las plaquetas) se aumenta la especificidad (93-99%). En un estudio realizado en Brasil que evalúa esta clasificación se encontró que el 19,8% de los casos graves presentan fuga plasmática, 22,6% sangrado grave y 57,6% disfunción de órganos[32].

¿Cuáles son los factores que determinan la progresión a infección grave por dengue? Algunos estudios han buscado responder esta pregunta en aspectos virales, del huésped (infección secundaria, edad, raza, enfermedades crónicas como asma, anemia de células falciformes, diabetes) y también los relacionados con la atención[56]. Si bien se han implicado aspectos genéticos del paciente, nutricionales e inmunológicos[58]; el papel de la vitamina D en la gravedad y el manejo no es bien comprendido aún. Por supuesto, también aspectos relacionados con el serotipo.

La identificación de pacientes con riesgo de progresión a la forma grave es crucial y ha sido proporcionada por estudios promovidos por la OMS, como el DENCO (Dengue control), validado en varias regiones[31], especialmente cuando se considera que la letalidad se puede reducir del 10 al 0,1% cuando se actúa con prontitud y se proporciona una calidad de atención óptima[59].

No abundan las publicaciones sobre el manejo del dengue en las unidades de cuidados intensivos. En un estudio de Paraguay se describieron 103 pacientes admitidos por dengue (5,3% de los ingresos) en la UTI entre 2011 y 2013[60]. Llama la atención que la mayoría fueron mujeres (72,7%) y el 64% de los casos fue grave, con un 73,8% de complicaciones. La estancia fue de cuatro días, en promedio.

La trombocitopenia es un hallazgo preocupante en los casos graves y puede ser de alrededor de 77.655/mm^3 (59.640-95.670), o casos más extremos[20]. Solo se recomienda la transfusión de plaquetas en los casos con valores < 10.000/mm^3 o < 20.000/mm^3 con sangrado[59].

Un hallazgo importante en los casos graves son las demoras asociadas; entre ellas, aquellas relacionadas con la atención y la calidad[61]. En este caso se ha encontrado un componente importante en el desconocimiento de la enfermedad y su manejo, no solo de la comunidad, sino también del personal de salud, a más de las demoras que se presentan. Esto aunado a que la atención inicial suele ser en niveles de atención básica donde se requiere un alto grado de sensibilidad para detectar los casos con riesgo y los signos de alarma.

Algunos factores asociados con la gravedad del dengue han sido la carga viral en plasma, el serotipo del virus, el tipo de infección (secundaria), la edad, el genotipo del paciente y las comorbilidades[62]. En los casos de nueva infección, luego de un episodio previo de dengue, se han encontrado casos de mayor gravedad con cargas virales menores.

Además, no se conoce muy bien cuál es el comportamiento del dengue en pruebas de coagulación trombo-elásticas[63,64]. Aun así, los pocos estudios realizados en dengue demuestran alteraciones en el funcionamiento de los factores de la coagulación y la fuerza del coágulo (tiempo K, ángulo alfa, amplitud máxima)[65]. No se ha documentado algún beneficio con la transfusión profiláctica, sin sangrado significativo, ni se ha logrado asociar el riesgo de sangrado con la severidad de la trombocitopenia[57].

Las complicaciones hemorrágicas, incluyendo las del sistema nervioso central (SNC), son infrecuentes, preocupantes y de un pronóstico reservado[66]. El shock prolongado y las demoras o dificultades en su manejo pueden conducir al desarrollo de disfunción renal aguda[67]. El aumento de las concentraciones de ácido láctico en sangre con elevación de transaminasas puede indicar una disfunción hepática grave y empobrece el pronóstico; asimismo, el manejo con N-acetil cisteína puede ser beneficioso.

Pueden presentarse las siguientes complicaciones pleuropulmonares: derrame pleural, neumonitis, edema pulmonar no cardiogénico, hemorragia y hemoptisis[17].

Asimismo, la evaluación de la tasa entre la aspartato aminotransferasa (AST) y el volumen plaquetario medio (VPM), mediante un puntaje diseñado para la evaluación de pacientes con cirrosis (APRI), parece ser una herramienta adecuada para diferenciar el tipo de dengue secundario (sensibilidad 75%; especificidad 76%; punto de corte > 1,06; p = 0,006)[68].

No se encontraron muchos estudios que aclararen cuál es el componente ideal en la reanimación volumétrica del paciente con dengue grave: soluciones balanceadas, albúmina versus solución salina[18]. Es claro que la restauración de volumen es clave[69] y debe ser monitorizada de forma horaria[57]; aun así, los estudios que propendían por el uso de algunos coloides[70] son desvirtuados posteriormente ante el hallazgo de sus efectos indeseables en pacientes con o sin trastornos de la coagulación como el dengue[71].

Descargado para Anonymous User (n/a) en Pontifical Xavierian University de ClinicalKey.es por Elsevier en mayo 29, 2021. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2021. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Por otro lado, queda la pregunta sobre el uso complementario de inmunoglobulina en pacientes con dengue cuando se documenta hipo-gamaglobulinemia asociada o en casos secundarios[72]. Si bien se ha encontrado una asociación entre la elevación de los niveles de IgG en pacientes con dengue secundario grave y los niveles de plaquetas[73], la consideración de que la terapia inmunológica rutinaria con IgG no ha demostrado un impacto clínico contundente para recomendar su uso rutinario[74]. Aun así, estas terapias hiper-inmunes están en la mira de los investigadores como opción ante la emergencia de infecciones graves que no tienen opciones de tratamiento como el dengue, chikungunya, virus del oeste del Nilo, virus del Ébola y otras más[75].

Tampoco se ha encontrado un beneficio en la administración de esteroides en casos de dengue grave[57]. Asimismo, se han encontrado algunos casos de asociación de dengue y bacteriemia, con mayor mortalidad.

En algunos casos los síntomas pueden ser persistentes (> 14 días) o incluso prolongados por más de seis meses[76]. Algunos de ellos pueden ser mialgias, debilidad, pérdida del cabello, pérdida de la memoria, cefalea, artralgia, somnolencia y labilidad emocional, entre otros. La población más afectada por esta forma de la enfermedad suele ser la de mayor edema y los casos más graves.

Los pacientes que ingresan a la UTI suelen estar graves, por ello no extraña que la letalidad sea alta. En un estudio realizado en Taiwán se encontró que el 23,1% fallecieron, especialmente aquellos con un puntaje de Glasgow y plaquetas bajas y más disfunción de órganos[77].

El entrenamiento del personal de salud en centros especializados en el manejo del dengue (Taiwán) demostró una disminución en la necesidad del uso de líquidos endovenosos en contraste con la hidratación oral y la duración de hospitalización ($p < 0,0001$), al igual que diferencias en los ingresos a la UTI (5,8 vs. 2,5%; $p = 0,005$)[57]. También se evidenció una disminución significativa de la transfusión de plaquetas (21,7 vs. 5,2%) y plasma (6,1 vs. 1,6%). Todavía persisten dudas sobre la utilidad inmunomoduladora de las tetraciclinas en esta enfermedad.

Población especial: embarazo

Las manifestaciones del dengue en embarazadas pueden variar y se considera que tiene manifestaciones neurológicas con secuelas importantes como la pérdida de la memoria[16]. En el estudio de Paraguay, el 24,3% de las pacientes estaban embarazadas[60]. En el año 2018 el 0,96% de los casos fueron en gestantes, 7 de ellos graves[19]. La vía del parto y, en caso de requerimiento de cesárea, la decisión de aplicar anestesia regional es un reto que debe ser considerado cuidadosamente[78]. El momento del parto también es crucial en una paciente con trastorno grave de la coagulación que tiene riesgo de re-sangrado, incluso en el postoperatorio[79].

El dengue, especialmente en las etapas finales del embarazo, ofrece dificultades para el diagnóstico diferencial de las enfermedades hipertensivas asociadas al embarazo (HAE), incluyendo el síndrome de HELLP y la fatalidad se ha observado en proporciones similares al resto de la población[40]. Nuevamente, las pruebas visco-elásticas de la coagulación pueden ayudar a dilucidar los trastornos que se presentan debido a la disminución de los factores y del recuento de plaquetas, así como orientar la terapia dirigida para restituirlos tanto en dengue en el período peri-parto como en los trastornos HAE[65].

En la etapa perinatal también existe el riesgo de desarrollo de dengue neonatal con alto riesgo de coagulopatía, sangrado y letalidad para el producto[78]. La evaluación de sangre del cordón es crucial, así como el seguimiento del antígeno NS1 como indicador de viremia en el caso de presentar fiebre.

Se han encontrado casos de triple infección en mujeres en embarazo[80].

Población especial: niños

Los niños son una población afectada en forma frecuente por el dengue (66%), incluyendo las formas graves[81]. La edad (< 15 años) se ha asociado como un factor de riesgo de gravedad (OR 3,10; 2,69-3,57; $p = 0,001$). De la misma manera, la extravasación de plasma fue mayor en los casos graves en este grupo de edad (95% vs. 57%). Esto parece darse debido a su baja capacidad de compensar la extravasación en los niños pequeños[56].

Los marcadores de gravedad en niños suelen ser letargia (LR+ >19; LR-< 0,6), distensión abdominal, derrame pleural (S: 82,6%) e hipoalbuminemia ($p < 0,01$)[82]. La hemoconcentración, como indicador de fuga plasmática, puede estar modificada en centros de referencia debido a la intervención previa con los intentos de reanimación con líquidos.

Los casos graves en niños y adolescentes se asociaron con una edad mayor de 5 años (OR 4,94; 1,3-18,71), dolor abdominal (OR 8,59; 3,17-23,27), hepatomegalia dolorosa (15,87; 5,38-46,85) y prueba del torniquete positiva (OR 10,84; 3,96-29,71), en una epidemia en Brasil[83]. De la misma manera, en este estudio encontraron que la hipoalbuminemia fue más frecuente que la hemoconcentración en los casos graves, al igual que la elevación de las transaminasas.

La afección miocárdica, hepática y del sistema nervioso central se ha vinculado con los casos pediátricos graves (11,3%), como en el estudio de Neiva, Colombia[84]. La afectación cardíaca con bradicardia suele ocurrir en el 6,4% de los casos graves[85].

En un estudio realizado en Guatemala de casos hospitalizados por dengue se encontró que la frecuencia fue mayor (49%) en la edad de entre 2-5 años[1]. En los casos graves (24%) la fiebre también fue cardinal (100%), además de presentarse hipotensión (30%) y hepatomegalia (17%). En esta población se recomienda la reposición del volumen plasmático efectivo con solución balanceada[69,86].

La monitorización de la tensión arterial es crucial a fin de evaluar los efectos de la fuga plasmática y la reposición volumétrica[87]. Aun así, no hay acuerdo en que el método tradicional mediante esfigmomanómetro sea el mejor método a emplear.

La monitoria continua no invasiva foto-pletismográfica de la onda de pulso (ClearSight™; Edwards®) ha sido empleada en casos para la evaluación de la proporción del índice de reserva compensatorio (IRC $\geq$ 0,20 como reflejo de shock temprano y > 0,75 como normovolemia) en niños en contraste con los signos vitales estándares o por métodos invasivos[88].

Descargado para Anonymous User (n/a) en Pontifical Xavierian University de ClinicalKey.es por Elsevier en mayo 29, 2021. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2021. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Por otro lado, el antecedente de dengue en niños parece estar asociado con desórdenes gastrointestinales funcionales como secuela[89]. Si bien es difícil distinguir entre dengue y chikungunya solamente con el cuadro clínico, en un estudio se propone un algoritmo (AUC 0,75) para hacer la diferenciación con base en los resultados de las plaquetas y los glóbulos blancos[90].

Coinfección

Recientemente, durante la epidemia de Zika en Colombia, se ha encontrado una frecuencia importante de coinfección (0,14%), 82,3% por chikungunya y 8,8 por dengue. Esto se ha venido advirtiendo desde hace algunos pocos años en departamentos de Colombia[91,92], incluso casos de mortalidad[93]. Independientemente, estos virus pueden tener manifestaciones neurológicas debido a infección directa o a los trastornos que generan[94]. El dengue por sí mismo puede conducir a manifestaciones neurológicas hasta en el 21% de los casos. Otros artículos consideran que la frecuencia de coinfección con chikungunya en casos de dengue puede ser hasta del 32% y las manifestaciones clínicas no difieren en contraste con las mono-infecciones[95]. Los estudios entomológicos han registrado la presencia de ambos virus en los vectores de 68 países. Se han documentado también casos de coinfección de DENV/CHIK (7,64%), DENV/ZIKV (6,37%) y CHIKV/ZIK (5,10%) en la frontera colombo-venezolana[96]. Aun así, se debe tener cuidado con la interpretación de las pruebas serológicas que indican coinfección, ya que puede existir reacción cruzada con algunas, y tener en cuenta que en el caso de chikungunya, por ejemplo, los títulos de IgM pueden ser detectables por meses, a diferencia de RT-PCR o el antígeno NS1, que pueden ser más específicos[97].

Letalidad

Los estudios *post-mortem* han demostrado que el fallecimiento suele ser temprano y la causa es dependiente de este momento[98]. Así, en las primeras 72 horas puede ser ocasionado por shock, entre el segundo y tercer día por hemorragia masiva, por compromiso pulmonar entre 24-48 horas asociado a shock recurrente y por coinfección luego de 72 horas. Mientras que la letalidad en el estudio de Tolima fue del 0,11% de los casos diagnosticados[99], la de los casos graves en Villavicencio ha sido significativa (11,7%)[22]. Esta misma se ha incrementado progresivamente en los últimos años[23].

Por último, existen múltiples intentos por encontrar medicamentos, en uso y novedosos, de acción contra las proteínas estructurales del virus, antimaláricos, anticancerosos y de otro tipo[100]. Entre ellas, las que parecen ser más prometedoras aquellas dirigidas en contra de las proteínas estructurales del virus NS3 y NS5 que tienen efecto sobre la replicación viral.

Conclusiones

El dengue es una infección viral común en regiones tropicales y subtropicales cuyos casos graves tienen riesgo de letalidad. Las medidas de control del vector y prevención de la picadura son clave y en los casos iniciales se requiere un reconocimiento temprano de los que son de riesgo a fin de atenderlos adecuadamente. El manejo adecuado de los casos graves está enfocado en restaurar la pérdida de volumen efectivo con cristaloides por extravasación de plasma a otros compartimentos, para lo cual requieren monitorización, evaluación frecuente e intervenciones en la unidad de terapia intensiva. Se esperan avances en la investigación de nuevos tratamientos para la erradicación de la enfermedad por el virus del dengue a nivel global.

Financiación

Los autores declaramos no haber recibido financiación externa para la realización de la investigación.

Conflicto de intereses

Lo autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Salguero González LV. Caracterización clínica de diagnósticos de pacientes pediátricos con dengue. Rev Cienc Multidiscip CUNORI. 2019;3:29–41, http://dx.doi.org/10.36314/cunori.v3i1.77.
2. Mercado Reyes M. Informe del evento dengue año 2013. 2013.
3. Bello Pérez SL. Comportamiento epidemiológico del dengue en Colombia año 2010. Bogotá, D.C. 2011.
4. Nealon J, Taurel AF, Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SR, Chotpitayasunondh T, et al. Symptomatic dengue disease in five southeasts Asian countries: epidemiological evidence from a dengue vaccine trial. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10:e0004918, http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0004918.
5. Naghavi M, Makela S, Foreman K, O'Brien J, Pourmalek F, Lozano R. Algorithms for enhancing public health utility of national causes-of-death data. Popul Health Metr. 2010;8:9, http://dx.doi.org/10.1186/1478-7954-8-9.
6. Organización Panamericana de la Salud, OPS. Dengue: guías para la atención de enfermos en la Región de las Américas. Organización panameriaca de la Salud. 2016. Disponible en: https://iris.paho.org/handle/10665.2/28232?locale-attribute=es.
7. Organización Panamericana de la Salud, Instituto Nacional de Salud. Guía de atención integral del paciente con dengue. 2010. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Gu%C3%ADa%20para%20la%20atención%20cl%C3%ADnica%20integral%20del%20paciente%20con%20dengue.pdf.
8. Adam JK, Abeyta R, Smith B, Gaul L, Thomas DL, Han G, et al. Clinician survey to determine knowledge of dengue and clinical management practices Texas, 2014. Am J Trop Med Hyg. 2017;96:708–14, http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.16-0367.
9. Cortés JA, Romero-Moreno LF, Aguirre-León CA, Pinzón-Lozano L, Cuervo SI. Enfoque clínico del síndrome febril agudo en Colombia. Infectio. 2016;21:39–50, http://dx.doi.org/10.1016/j.infect.2015.11.005.
10. Mattar S, Tique V, Miranda J, Montes E, Garzon D. Undifferentiated tropical febrile illness in Cordoba, Colombia: not everything is dengue. J Infect Public Health. 2017;10:507–12, http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2016.09.014.
11. Rodríguez-Salazar CA, Recalde-Reyes DP, González MM, Padilla Sanabria L, Quintero-Álvarez L, Gallego-Gómez JC, et al. Manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio

Descargado para Anonymous User (n/a) en Pontifical Xavierian University de ClinicalKey.es por Elsevier en mayo 29, 2021. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2021. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

de una serie de casos febriles agudos con diagnóstico presuntivo de infección por el virus dengue, Quindío (Colombia). Infectio. 2016;20:84–92, http://dx.doi.org/10.1016/j.infect.2015.08.003.
12. Mattar S, Montero J, González Tous M. La historia del dengue aún no termina. Rev MVZ Córdoba. 2019;24:7177–9, http://dx.doi.org/10.21897/rmvz.1597.
13. Camacho-Gómez M, Zuleta LP. Primer reporte de Aedes (Stegomyia) albopictus (Skuse) en la Orinoquia colombiana. Biomedica. 2019;39:785–97, http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.4344.
14. Ruiz-López F, González-Mazo A, Vélez-Mira A, Gómez GF, Zuleta L, Uribe S, et al. Presencia de Aedes (Stegomyia) aegypti (Linnaeus, 1762) y su infección natural con el virus del dengue en alturas no registradas para Colombia. Biomedica. 2016;36:303–8, http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i2.3301.
15. López-Montenegro LE, Pulecio-Montoya AM, Marcillo-Hernández GA. Dengue cases in Colombia: mathematical forecasts for 2018-2022. MEDICC Rev. 2019;21:38–45.
16. Ochoa Ortega MR, Casanova Moreno MC, Díaz Domínguez MÁ. Análisis sobre el dengue, su agente transmisor y estrategias de prevención y control. Rev Arch Med Camagüey. 2015;19:189–202.
17. Rocha de Almeida R, Paim B, de Oliveira SA, Soares Souza A, Portugal Gomes AC, Escuissato DL, et al. Dengue hemorrhagic fever: a state-of-the-art review focused in pulmonary involvement. Lung. 2017;195:389–95, http://dx.doi.org/10.1007/s00408-017-0021-6.
18. Frantchez V, Fornelli R, Pérez Sartori G, Arteta Z, Cabrera S, Sosa L, et al. Dengue en adultos: diagnóstico, tratamiento y abordaje de situaciones especiales. Rev Méd Urug. 2016;32:43–51.
19. Instituto Nacional de Salud. Infome del evento: dengue, Colombia 2018. 2019 Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/DENGUE_2018.pdf.
20. Alvis-Guzman N, Rodríguez-Barreto H, Mattar-Velilla S. El dengue en un área del Caribe colombiano, 2003-2010. Colomb Med (Cali). 2015;46:3–7, http://dx.doi.org/10.25100/cm.v46i1.1487.
21. Matta L, Barbosa MM, Morales-Plaza CD. Caracterización clínica de los pacientes que consultan por dengue en un hospital de tercer nivel en la ciudad de Cali, Colombia, 2013. Biomedica. 2015;36:133–9, http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i1.2627.
22. Herrera C, Triana D, Ruiz A, Sánchez L, Peralta J, Ramírez E, et al. Boletín epidemiológico, período IX de 2019; de agosto 11 a septiembre 07 de 2019. [Villavicencio, Colombia]: Secretaría de Salud de Villavicencio; 2019.
23. Chaparro-Narváez P, León-Quevedo W, Castañeda-Orjuela CA. Comportamiento de la mortalidad por dengue en Colombia entre 1985 y 2012. Biomedica. 2016;36:125–34, http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i0.3009.
24. Rosso F, Vanegas S, Rodríguez S, Pacheco R. Prevalencia y curso clínico de la infección por dengue en adultos mayores con cuadro febril agudo en un hospital de alta complejidad en Cali, Colombia. Biomedica. 2016;36:179–86, http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i0.2961.
25. García-Betancourt T, Higuera-Mendieta DR, González-Uribe C, Cortés S, Quintero J. Understanding water storage practices of urban residents of an endemic dengue area in Colombia: perceptions, rationale and socio-demographic characteristics. PLoS One. 2015;10:e0129054, http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0129054.
26. Instituto Nacional de Salud. Infome del evento: dengue. Período epidemiológico VIII. 2019 Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informes deevento/DENGUE%20SEMESTRE%20I%202019.pdf.
27. Díaz FA, Martínez RA, Villar LA. Criterios clínicos para diagnosticar el dengue en los primeros días de enfermedad. Biomedica. 2006;26:22–30, http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v26i1.1391.
28. Restrepo BN, Piedrahita LD, Agudelo IY, Marín K, Ramírez R. Infección por dengue: una causa frecuente de síndrome febril en pacientes de Quibdó, Chocó, Colombia. Biomedica. 2015;35:131–7, http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v35i1.2345.
29. Alexander N, Balmaseda A, Coelho ICB, Dimaano E, Hien TT, Hung NT, et al. Multicentre prospective study on dengue classification in four south-east Asian and three Latin American countries. Trop Med Int Health. 2011;16:936–48, http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3156.2011.02793.x.
30. Consuegra Otero A, Martínez Torres E, González Rubio D, Castro Peraza M. Caracterización clínica y de laboratorio en pacientes pediátricos en la etapa crítica del dengue. Rev Cubana Pediatr. 2019;91:1–6519.
31. Pavlicich V. Dengue: revisión y experiencia en pediatría. Arch Pediatr Urug. 2016;87:143–56.
32. de Góes Cavalcanti LP, de Melo Braga DN, de Lima Pompeu MM, Bezerra Lima AA, da Silva LMA, Aguiar MG, et al. Evaluation of the World Health Organization 2009 classification of dengue severity in autopsied individuals, during the epidemics of 2011 and 2012 in Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 2015;48:658–64, http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0287-2015.
33. Méndez Á, González G. Dengue hemorrágico en niños: diez años de experiencia clínica. Biomedica. 2003;23:180–93, http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v23i2.1210.
34. Méndez Á, González G. Manifestaciones clínicas inusuales del dengue hemorrágico en niños. Biomedica. 2006;26:61–70, http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v26i1.1395.
35. Caicedo DM, Méndez AC, Tovar JR, Osorio L, et al. Development of clinical algorithms for the diagnosis of dengue in Colombia. Biomedica. 2019;39:170–85, http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v39i1.3990.
36. Romero-Vega L, Pacheco O, de la Hoz-Restrepo F, Díaz-Quijano FA. Evaluation of dengue fever reports during an epidemic, Colombia. Rev Saude Publica. 2014;48:899–905, http://dx.doi.org/10.1590/S0034-8910.2014048005321.
37. Osorio L, Uribe M, Ardila GI, Orejuela Y, Velasco M, Bonelo A, et al. The use of rapid dengue diagnostic tests in a routine clinical setting in a dengue-endemic area of Colombia. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2015;110:510–6, http://dx.doi.org/10.1590/0074-02760140359.
38. Sánchez Lerma L, Pérez Gutiérrez N, Pavas Escobar NC. Dengue: una causa frecuente de sindrome febril agudo en el Departamento de El Meta, Colombia. Rev Haban Cienc Méd. 2017;16:256–67.
39. Nunthanid S. Severe dengue in pregnant women. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2015;46:161–4.
40. do Nascimento LB, Siqueira CM, Coelho GE, Siqueira Júnior JB. Dengue in pregnant women: characterization of cases in Brazil, 2007-2015. Epidemiol Serv Saude. 2017;26:433–42, http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742017000300002.
41. Dos Santos Carmo AM, Suzuki RB, Riquena MM, Eterovic A, Sperança MA. Maintenance of demographic and hematological profiles in a long-lasting dengue fever outbreak: implications for management. Infect Dis Poverty. 2016;5:84, http://dx.doi.org/10.1186/s40249-016-0177-y.
42. Tello-Cajiao ME, Osorio L. Impact of dengue rapid diagnostic tests on the prescription of antibiotics and anti-inflammatory drugs by physicians in an endemic area in Colombia. Am J Trop Med Hyg. 2019;101:696–704, http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.19-0222.

Descargado para Anonymous User (n/a) en Pontifical Xavierian University de ClinicalKey.es por Elsevier en mayo 29, 2021. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2021. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

43. Agudelo IY, Piedarahita LD, Álvarez LG, Avendaño E, Bedoya G, Restrepo BN. Factores asociados a extravasación plasmática en pacientes con dengue de Antioquia y Chocó entre el 2000 y 2013. Colombia. Rev CES Med. 2015;29:23–34.
44. Tamibmaniam J, Hussin N, Cheah WK, Ng KS, Muninathan P. Proposal of a clinical decision tree algorithm using factors associated with severe dengue infection. PLoS One. 2016;11:e0161696, http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0161696.
45. Lugo S, Morilla L, Bejarano O, Basualdo W, Pavlicich V. En dengue con signos de alarma ¿Podemos predecir evolución a grave desde la emergencia? Pediatr. 2013;40:209–16.
46. Rojas EM, Herrera VM, Miranda MC, Rojas DP, Gómez AM, Pallares C, et al. Clinical indicators of fatal dengue in two endemic areas of Colombia: a hospital-based case–control study. Am J Trop Med Hyg. 2019;100:411–9, http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.17-0323.
47. Werneck GL, Macias AE, Mascarenas C, Coudeville L, Morley D, Recamier V, et al. Comorbidities increase in-hospital mortality in dengue patients in Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2018;113:e180082, http://dx.doi.org/10.1590/0074-02760180082.
48. Díaz-Quijano FA, Villar-Centeno L.Á., Martínez-Vega RA. Efecto de la administración temprana de dipirona sobre la gravedad del dengue en una cohorte prospectiva. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005;23:593–7, http://dx.doi.org/10.1157/13081567.
49. Syed AA, Aslam F, Hakeem H, Siddiqui F, Nasir N. Frequency of worsening liver function in severe dengue hepatitis patients receiving paracetamol: a retrospective analysis of hospital data. J Pak Med Assoc. 2017;67:400–4.
50. Kellstein D, Fernandes L. Symptomatic treatment of dengue: should the NSAID contraindication be reconsidered? Postgrad Med. 2019;131:109–16, http://dx.doi.org/10.1080/00325481.2019.1561916.
51. Tai AY, McGuinness SL, Robosa R, Turner D, Huang GKL, Leder K, et al. Management of dengue in Australian travellers: a retrospective multicentre analysis. Med J Aust. 2017;206:295–300, http://dx.doi.org/10.5694/mja16.01056.
52. Torres-Roman JS, Díaz-Vélez C, Bazalar-Palacios J, Helguero-Santin LM. Hospital management in patients with dengue: what challenges do we face in Latin America? Infez Med. 2016;24:359–60.
53. Diaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA, Martinez-Vega RA. Predictors of spontaneous bleeding in patients with acute febrile syndrome from a dengue endemic area. J Clin Virol. 2010;49:11–5, http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2010.06.011.
54. Tiawilai T, Tiawilai A, Nunthanid S. Dengue infection in elderly patients. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2015;46:165–8.
55. Rojas Palacios JH, Alzate A, Martínez Romero HJ, Concha-Eastman AI. AfroColombian ethnicity, a paradoxical protective factor against dengue. Colomb Med (Cali). 2016;47:133–41.
56. Pavlicich V. Dengue: revisión y experiencia en pediatría. Arch Pediatr Urug. 2016;87:143–56.
57. Lee TH, Lee LK, Lye DC, Leo YS. Current management of severe dengue infection. Expert Rev Anti Infect Ther. 2017;15:67–78, http://dx.doi.org/10.1080/14787210.2017.1248405.
58. Villamor E, Villar LA, Lozano A, Herrera VM, Herrán OF. Vitamin D serostatus and dengue fever progression to dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome. Epidemiol Infect. 2017;145:2961–70, http://dx.doi.org/10.1017/S0950268817002059.
59. Arredondo-García JL, Méndez-Herrera A, Medina-Cortina H. Arbovirus en Latinoamérica. Acta Pediatr Méx. 2016;37:111–31.
60. Fleitas Mendoza EE, Ortiz Ovelar C, Ferreira Gaona MI, Díaz Reissner CV. Caracterización epidemiológica del dengue en la Unidad de Terapia Intensiva Adultos. Hospital Central «Dr. Emilio Cubas» del Instituto de Previsión Social, Paraguay. Mem Inst Investig Cienc Salud. 2015;13:31–14040, http://dx.doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2015.013(01)31-040.
61. Ardila Pinto F, Martínez S, Fuentes M, Borrero E. Análisis de las demoras en salud en personas que enfermaron de gravedad o fallecieron por dengue en cinco ciudades de Colombia. Physis Rev Saúde Coletiva. 2015;25:571–92, http://dx.doi.org/10.1590/S0103-73312015000200013.
62. Gómez-Ochoa SA. Viremia en plasma como factor asociado a gravedad en la infección por el virus del dengue: revisión sistemática de la literatura. Rev Chil Infectol. 2018;35:176–83, http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182018000200176.
63. Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade de São Paulo, Facultade de Medicina, Felipe Maia de Toledo Piza (Tese de Doutorado). Papel da tromboelastometria em pacientes com dengue e trombocitopenia. 2016, http://dx.doi.org/10.11606/T.5.2016.tde-05102016-130612. Disponible en: https://teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5152/tde-05102016-130612/pt-br.php.
64. Rojas JA, Molano-Franco D, Jiménez T, Valencia A, Leal R, Méndez P, et al. Tromboelastografía para dirigir la terapia transfusional en dengue hemorrágico en una paciente embarazada hospitalizada en UCI: reporte de caso. Rev Case Rep. 2016;3:2–9.
65. Riddell A, Chuansumrit A, El-Ekiaby M, Nair SC. Diagnostic laboratory for bleeding disorders ensures efficient management of haemorrhagic disorders. Haemophilia. 2016;22:90–5, http://dx.doi.org/10.1111/hae.12988.
66. Mehta M, Sharma PK, Garg RK. «An uncommon complication of dengue ». J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018;27:e46–7, http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.062.
67. Dalugama C, Gawarammana IB. Lessons learnt from managing a case of dengue hemorrhagic fever complicated with acute liver failure and acute kidney injury: a case report. J Med Case Rep. 2018;12:215, http://dx.doi.org/10.1186/s13256-018-1766-0.
68. Martins SR, Pinheiro MB, Dusse LMS, Mota APL, Alpoim PN. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) for differentiation of primary and secondary infection by dengue virus. J Bras Patol Med Lab. 2018;54:273–8, http://dx.doi.org/10.5935/1676-2444.20180047.
69. Wills BA, Nguyen Dung M, Loan Ha T, Tam Dong TH, Thuy Tran TN, Minh Le TT, et al. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. N Engl J Med. 2005;353:877–89, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa044057.
70. Ngo NT, Cao XT, Kneen R, Wills B, Nguyen VM, Nguyen TQ, et al. Acute management of dengue shock syndrome: a randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. Clin Infect Dis. 2001;32:204–13, http://dx.doi.org/10.1086/318479.
71. Dung NM, Day NP, Tam DT, Loan HT, Chau HT, Minh LN, et al. Fluid replacement in dengue shock syndrome: a randomized, double-blind comparison of four intravenous-fluid regimens. Clin Infect Dis. 1999;29:787–94, http://dx.doi.org/10.1086/520435.
72. Kumar V, Gupta K, Soneja M, Biswas A. Intravenous immunoglobulin for severe thrombocytopenia in secondary dengue. BMJ Case Rep. 2018;2018, http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2018-224542.
73. Oishi K, Inoue S, Cinco MTDD, Dimaano EM, Alera MTP, Alfon JAR, et al. Correlation between increased platelet-associated IgG and thrombocytopenia in secondary dengue virus infections. J Med Virol. 2003;71:259–64, http://dx.doi.org/10.1002/jmv.10478.
74. Dimaano EM, Saito M, Honda S, Miranda EA, Alonzo MTG, Valerio MD, et al. Lack of efficacy of high-dose intravenous

Descargado para Anonymous User (n/a) en Pontifical Xavierian University de ClinicalKey.es por Elsevier en mayo 29, 2021. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2021. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

immunoglobulin treatment of severe thrombocytopenia in patients with secondary dengue virus infection. Am J Trop Med Hyg. 2007;77:1135–8.
75. Bozzo J, Jorquera JI. Use of human immunoglobulins as an anti-infective treatment: the experience so far and their possible re-emerging role. Expert Rev Anti Infect Ther. 2017;15:585–604, http://dx.doi.org/10.1080/14787210.2017.1328278.
76. de Almeida Silva Teixeira L, dos Santos Nogueira FP, Nogueira Nascentes GA. Prospective study of patients with persistent symptoms of dengue in Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2017;59:e65, http://dx.doi.org/10.1590/S1678-9946201759065.
77. Chen CM, Chan KS, Yu WL, Cheng KC, Chao HC, Yeh CY, et al. The outcomes of patients with severe dengue admitted to intensive care units. Medicine (Baltimore). 2016;95:e4376, http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000004376.
78. Bopeththa BVKM, Hemapriya S, Gayan Niranga KK, Kotigala DSK. A case report of dengue haemorrhagic fever during the peripartum period: challenges in management and a case of vertical dengue transmission. BMC Infect Dis. 2018;18:427, http://dx.doi.org/10.1186/s12879-018-3352-x.
79. Hariyanto H, Yahya CQ, Wibowo P, Tampubolon OE. Management of severe dengue hemorrhagic fever and bleeding complications in a primigravida patient: a case report. J Med Case Rep. 2016;10:357, http://dx.doi.org/10.1186/s13256-016-1129-7.
80. Villamil-Gómez WE, Rodríguez-Morales AJ, Uribe-García AM, González-Arismendy E, Castellanos JE, Calvo EP, et al. Zika, dengue, and chikungunya co-infection in a pregnant woman from Colombia. Int J Infect Dis. 2016;51:135–8, http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2016.07.017.
81. Dias Júnior JJ, Carvalho Branco MRF, de Souza Queiroz RC, dos Santos AM, Borges Moreira EP, da Silva MS. Analysis of dengue cases according to clinical severity, São Luís, Maranhão, Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2017;59:e71, http://dx.doi.org/10.1590/S1678-9946201759071.
82. Moura Pone S, Marques Hökerberg YH, Carvalhaes de Oliveira RV, Paiva Daumas R, Moura Pone T, da Silva Pone MVET-AL>. Clinical and laboratory signs associated to serious dengue disease in hospitalized children. J Pediatr (Rio J). 2016;92:464–71, http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2015.12.005.
83. Ferreira RAX, Fernandes Kubelka C, Coca Velarde LG, Strogoff de Matos JP, Cunha Ferreira L, Mancebo Reid M, et al. Predictive factors of dengue severity in hospitalized children and adolescents in Rio de Janeiro, Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 2018;51:753–60, http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0036-2018.
84. Salgado DM, Vega MR, Panqueba CA, Narváez CF, Rodríguez JA. Análisis descriptivo del compromiso de órganos en niños con dengue grave en Neiva, Colombia. Rev Fac Med. 2017;65:565–70, http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n4.59835.
85. Godoy L, Arce M, Pavlicich V, Mesquita M. Dengue y bradicardia: caracterización clínica y evolución. Pediatr. (Asunción). 2018;45:115–8, http://dx.doi.org/10.31698/ped.45022018002.
86. Hung NT. Fluid management for dengue in children. Paediatr Int Child Health. 2012;32:39–42, http://dx.doi.org/10.1179/2046904712Z.00000000051.
87. Pizarro-Torres D. Dengue with severe plasma leakage: a new monitoring approach. Acta Med Costarr. 2016;58:115–21.
88. Moulton SL, Mulligan J, Srikiatkhachorn A, Kalayanarooj S, Grudic GZ, Green S, et al. State-of-the-art monitoring in treatment of dengue shock syndrome: a case series. J Med Case Rep. 2016;10:233, http://dx.doi.org/10.1186/s13256-016-1019-z.
89. Velasco-Benítez CA, Ortíz-Rivera CJ. ¿El antecedente de dengue está asociado a la presencia de desórdenes gastrointestinales funcionales en niños? Infectio. 2019;23:161–6, http://dx.doi.org/10.22354/in.v23i2.773.
90. Paternina-Caicedo A, De la Hoz-Restrepo F, Díaz-Quijano F, Caicedo-Torres W, Badillo-Viloria MA, Bula-Anichiarico D, et al. Features of dengue and chikungunya infections of Colombian children under 24 months of age admitted to the emergency department. J Trop Pediatr. 2018;64:31–7, http://dx.doi.org/10.1093/tropej/fmx024.
91. Villamil-Gómez WE, González-Camargo O, Rodriguez-Ayubi J, Zapata-Serpa D, Rodriguez-Morales AJ. Dengue, chikungunya and zika co-infection in a patient from Colombia. J Infect Public Health. 2016;9:684–6, http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2015.12.002.
92. Rosso F, Pacheco R, Rodríguez S, Bautista D. Co-infección por virus del dengue (DEN-V) y virus chikungunya (CHIK-V) durante un brote epidémico en Cali, Colombia: comunicación de un caso fatal. Rev Chilena Infectol. 2016;33:464–7, http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182016000400013.
93. Mercado M, Acosta-Reyes J, Parra E, Pardo L, Rico A, Campo A, et al. Clinical and histopathological features of fatal cases with dengue and chikungunya virus co-infection in Colombia, 2014 to 2015. Euro Surveill. 2016;21, http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.22.30244.
94. Puccioni-Sohler M, Roveroni N, Rosadas C, Ferry F, Peralta JM, Tanuri A. Dengue infection in the nervous system: lessons learned for zika and chikungunya. Arq Neuropsiquiatr. 2017;75:123–6, http://dx.doi.org/10.1590/0004-282X20160189.
95. Vargas SL, Céspedes DC, Vergel JD, Ruiz EP, Luna MC. Co-infección por los virus del dengue y chikungunya. Revisión narrativa. Rev Chilena Infectol. 2018;35:658–68, http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182018000600658.
96. Carrillo-Hernández MY, Ruiz-Saenz J, Jaimes Villamizar L, Gómez-Rangel SY, Martínez-Gutierrez M. Co-circulation and simultaneous co-infection of dengue, chikungunya, and zika viruses in patients with febrile syndrome at the Colombian-Venezuelan border. BMC Infect Dis. 2018;18:61, http://dx.doi.org/10.1186/s12879-018-2976-1.
97. Faccini-Martínez Á.A., Botero-García CA, Benítez-Baracaldo FC, Pérez-Díaz CE. With regard about the case of dengue, chikungunya and zika co-infection in a patient from Colombia. J Infect Public Health. 2016;9:687–8, http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2016.01.001.
98. James-Giraldo IC, Restrepo BN. Hallazgos postmortem en infección por el virus del dengue. Rev Ces Med. 2017;31:92–103, http://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.31.1.9.
99. Hernández LM, Durán DF, Buitrago DA, Garnica CA, Gómez LF, Bados DM, et al. Epidemiology and geo-referencing of the dengue fever in a hospital of second level in Colombia, 2010-2014. J Infect Public Health. 2018;11:558–65, http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2017.12.005.
100. Dighe SN, Ekwudu O, Dua K, Chellappan DK, Katavic PL, Collet TA. Recent update on anti-dengue drug discovery. Eur J Med Chem. 2019;176:431–55, http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.05.010.

Descargado para Anonymous User (n/a) en Pontifical Xavierian University de ClinicalKey.es por Elsevier en mayo 29, 2021. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2021. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.